

HÄMOPHILIESTUDIEN UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG DES HEPATITISPROBLEMS

Ahmad S. Shahwan

—
1977
—

Vom Lehrstuhl für Innere Medizin, speziell Hämatologie,
der Universität München

Kommissar. Vorstand: Prof. Dr. R. MARX

HÄMOPHILIESTUDIEN UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG DES HEPATITISPROBLEMS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

Ahmad S. S h a h w a n

München 1977

Mit Genehmigung des
Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Marx

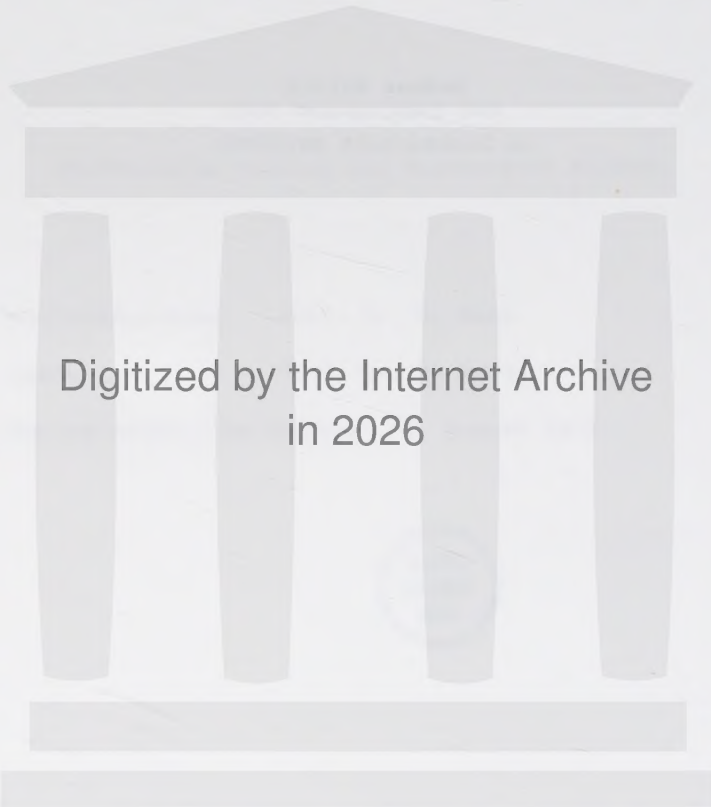
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5. August 1977



Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ZUR PROGNOSE VON HÄMOPHILIEN

UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG

DER POSTTRANSFUSIONELLEN HEPATITIDEN

Inhaltsverzeichnis

I. EINLEITUNG

II. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Die Hämophilie

A) Diagnostik

B) Klinik

C) Vererbung

2. Die posttransfusionelle Hepatitis

3. Fragebogenaktion

a) Form des Fragebogens

b) Zusammensetzung der befragten Patienten

c) Hepatitisfrequenz

d) Laborbefunde der Patienten mit durchgemachter Hepatitis

e) Alter der Patienten

f) Zahl und Lokalisation von Hämarthrosen

g) Frequenz der blutungsbedingten Arbeits- und Schulunfähigkeit

III. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

1. Zur Prognose der Hämophilie bei Berücksichtigung von Lebensalter, Krankheitsdauer und Arthrosefrequenz

2. Möglichkeiten zur Verbesserung der Prognose
Heimselfstbehandlung
Substitution nach Maß
3. Die Substitutionstherapie als zusätzlicher
Risikofaktor bei der Hämophilie
 - a) allergisch - anaphylaktische Reaktionen
 - b) Hemmkörperbildung
 - c) posttransfusionelle Hepatitis
4. Die posttransfusionelle Hepatitis
 - a) eigene Ergebnisse
 - b) Zusammenstellung der Ergebnisse anderer
Autoren
 - c) Interpretation der Ergebnisse
Bemerkungen zur Heterogenität der erfaßten
Patienten bei verschiedenen Autoren
Verschiedene Plasmapräparate - Spenderauswahl
Zur geschichtlichen Entwicklung und zum Sinn
der Australia-Antigenbestimmung
Nachweismethoden für die Australia-Antigen-
Antikörperbestimmung
5. Prophylaxe der posttransfusionellen Hepatitis
 - a) Verwendung von optimal vorgetesteten Präpa-
raten - Radioimmunassay bei jedem einzelnen
Spender
 - b) Sorgfältige Indikationsstellung zur Substitu-
tionstherapie

c) Selektion der verwendeten Plasmakonzentrate

e) Immunologische Prophylaxe

γ-Globuline

passive Immunisierung mit Anti-HBs-Serum

aktive Immunisierung mit abgetöteten Viren

IV. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

V. LITERATURVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

Die Hämophilie ist die häufigste monoplasmatische Koagulopathie überhaupt. Entsprechend der Minderaktivität der Gerinnungsfaktoren VIII und IX kann unterschieden werden zwischen der Hämophilie A und B. Neuere Forschungen ergaben, daß bei der Hämophilie A eine Dysplasie des Gerinnungsfaktors VIII vorliegt (85).

Die Bezeichnung Hämophilie findet sich erstmals in der Dissertation von HOPPF 1828, der unter Hämophilie die "Anlage zu tödlichen Blutungen" versteht (29). Über erbgeliebene Blutungsübel - die Hämophilie ist bekanntlich eine geschlechtsgebunden rezessive Blutungsdiathese - war jedoch schon vor dieser Zeit Einiges bekannt: So findet sich im sogenannten babylonischen Talmud, wahrscheinlich 200 Jahre p. D. n. verfaßt, eine Textstelle, worin Rabbi Simeon ben Gamaliel von der Circumcision bei solchen Söhnen einer Frau abzusehen für richtig hält, der bereits zwei Söhne nach diesem Eingriff durch Verblutung verstorben waren (2, 24).

Im 19. Jahrhundert genauer beschrieben als Krankheit sui generis wurde die Hämophilie von OTTO 1803, der eine Bluterfamilie aus Philadelphia, deren Stammbaum sich bis zum Jahre

1720 verfolgen ließ, beschrieb. Schon OTTO fiel auf, daß diese Erkrankung nur bei männlichen Familienmitgliedern auftritt, während die weiblichen die Veranlagung weitergeben (63).

Über die Pathogenese der Blutungsneigung gewann man erstmals 1893 exaktere Kenntnis, als WRIGHT (84) bei Blutern eine verlängerte Kapillarblutgerinnungszeit feststellte. ADDIS wies dann im Jahre 1911 nach (1), daß der Gerinnungsdefekt im Plasma zu suchen sei, denn er konnte die vorher verlängerte Hämophilieblutgerinnungszeit durch Zugabe von etwas Normalplasma verkürzen bzw. normalisieren. PATEK und TAYLOR bewiesen schließlich (65), daß der Gerinnungsdefekt nicht, wie lange Zeit geglaubt wurde, mit einer Verminderung des Prothrombins zusammenhängt, sondern mit einer anderen Globulinfraktion. Erst 1947 wurde durch Versuchsanordnungen von PAVLOVSKY (67) die Existenz zweier Formen von Hämophilie gefunden. Die Beobachtung von ADDIS, daß Normalplasma oder aber eine bestimmte Plasmafraktion die vorher verlängerte Gerinnungszeit von Hämophilen normalisieren kann, war Ansatzpunkt zur Therapie der Hämophilie. Bei der Hämophilie B ist nach den bisherigen, immunologischen Untersuchungen eine Verminderung des Faktors IX vorhanden. 1923 beschrieb erstmals FEISSLY (Lausanne) (56) die blutstillende Wirkung von Citratplasma eines Normalen (eines Vaters) bei einem Hämophilen (bei dessen Sohn). Diese Plasmafraktion wurde

von PATEK und STETSON (64) "antihämophiles Globulin" genannt (1936).

1937 - 15 Jahre nach FEISSLY - wies MACFARLANE auf die Nutzlosigkeit aller bisher systemisch angewandten Medikamente hin und wies nach, daß intravenös einzig und allein die Blut- oder Plasmatransfusion einen nachweisbaren Effekt in der Hämophilietherapie zeigt, indem sie die Gerinnungszeit verkürzt und eine bestehende Blutung zum Stehen bringt (49). Ein erheblicher, weiterer Fortschritt war die Einführung von Faktor(en)-Konzentraten aus Plasma und Serum in die Hämophilietherapie: Ein erster Schritt auf diesem Weg war die Cohnfraktion I. Sie wurde durch eine Fällung des Plasmas mit 8 %-igem Alkohol bei 0 ° C erhalten. Später (1956) wurde von BLOMBÄCK und BLOMBÄCK (6) die Fraktion I - O, ein Faktor VIII-Konzentrat, hergestellt (durch Glycerinextraktion der Cohnfraktion I). Ein wesentlicher Meilenstein in der Entwicklung der Gerinnungskonzentrate für Hämophilie war die Einführung der Kryopräzipitate (1964, POOL und Mitarb.) (69). Erst diese Methode, bei der im Prinzip Plasma schnell gefroren und langsam aufgetaut wird, wobei sich beim Auftauen ein Faktor VIII- und Fibrinogen-reiches Präzipitat bildet, ergab eine Basis für die billigere und reichlichere Produktion von Faktor VIII-Konzentrat. Eine weitere Reinigung dieser Kryopräzipitate ist dann noch durch β -Alanin- oder Glycinfällung möglich geworden. Für die Behandlung der Hämophilie B war lange Zeit kein Konzentrat verfügbar. Eine erste Therapie-

möglichkeit wurde 1953 / 54 durch R. MARX und H. SCHULTZE mit dem Präparat ACC 76, das aus Serum gewonnen wurde, gegeben. Es enthielt aktivierte Faktoren VII, IX und X. 1958 wurde dann von SOULIER und Mitarb. das PBSB eingeführt, ein Prothrombin-Faktor VII-, -Faktor IX- und -Faktor X-Konzentrat, das aus Sequestrenplasma gewonnen wird (Sequestrene bzw. Aethylenbisiminodiessigsäure - Na wurde 1942 von H. DYCKERHOFF, R. MARX und H. LUDWIG in die Hämatologie eingeführt). Auf dem gleichen Prinzip aufgebaut standen ein Jahr später mehrere Präparate verschiedener Firmen zur Verfügung (56).

Dieser lange Weg zur Darstellung und zum großangelegten kommerziellen Aufbau jederzeit verfügbarer, hochgereinigter und hochkonzentrierter Gerinnungspräparate kam den Hämophilen zugute: War in früheren Jahren sein Leben durch "Verblutung, Verkrüppelung, Verarmung" (R. MARX) (54) gekennzeichnet, so konnten jetzt, nach Einführung der Hämo-substitution, nicht nur lebensgefährliche Blutungen abgewendet werden, sondern auch die zweite Crux der Hämophilie, die Verkrüppelung, durch sofortige und gezielte Injektion von Plasmakonzentraten, z. B. bei einer Gelenkblutung, eingeschränkt oder weitgehend verhindert werden. Dieser große Fortschritt bei der Hämophiliebehandlung brachte jedoch auch neue Probleme mit sich: Das wichtigste ist die Hepatitisübertragung nach Transfusion von Blut oder Plasmapräpa-

raten. Über die Erkennung, Häufigkeit des Vorkommens im hiesigen und in anderen Hämophiliezentren sowie über die Möglichkeit zur Verhinderung dieser Komplikation soll diese Arbeit einige Studienergebnisse berichten.

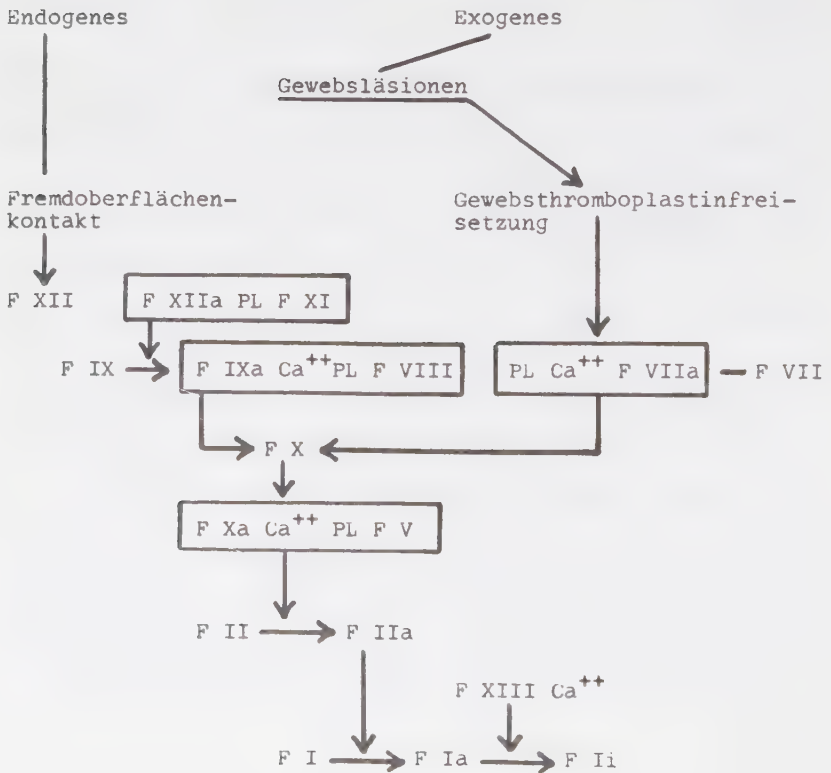
II. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Die Hämophilie

A) Diagnosestellung

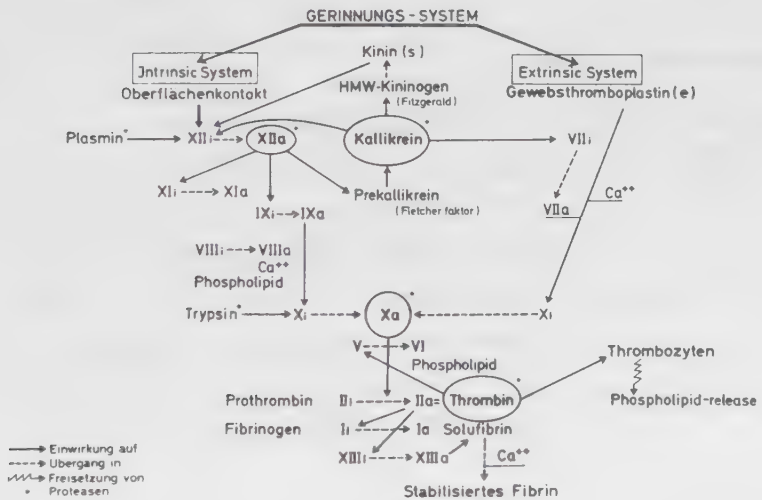
Zur besseren Übersicht soll zum Anfang ein Gerinnungsschema gezeigt werden (modifiziert nach THOMSON) (86), das den Ansatzpunkt der gerinnungsaktiven Phospholipide darstellt.

GERINNUNGS-SYSTEM I



GERINNINGSSYSTEM II

nach dem Stand von 1977 / R. MARX



Ein neueres Gerinnungsschema enthält auch die neuentdeckten Gerinnungsvorphasen-Faktoren Präkallikrein (= Fletcherfaktor) und HMW-Kininogen (= Flaujeacfaktor bzw. Fitzgeraldfaktor), bei deren Fehlen Nativvenenblut in vitro langsamer gerinnt, weil beide Faktoren im Rahmen des Kontaktfaktorensystems bei Blut-Fremdkörperkontakt zur vollkommenen Ausbildung des endogenen Gerinnungssystems nötig sind.

Faktorenbezeichnungen

(präkoagulatorische (meist-übliche Bezeichnungen)
Faktoren)

I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Calciumionen
IV	Gewebsthrombokinase bzw. Thromboplastin
V	Acceleratorglobulin
(VI	V a)
VII	Proconvertin
VIII	Antihämophiler Faktor bzw. AHG
IX	Christmasfaktor (bzw. plasma thromboplastin component)
X	Stuart-Prower-Faktor
XI	Rosenthalfaktor bzw. plasma thromboplasmin antecedent

(präkoagulatorische (meist-übliche Bezeichnungen)
Faktoren)

XII	Hagemanfaktor
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor (bzw. Fibrinase)

ferner: Fletcherfaktor bzw. Plasmapräkallikrein;
HMW-Kininogen bzw. Flaujeac- bzw. Fitzgerald-
faktor;
Phospholipide.

Aus dem stark vereinfachten Gerinnungsschema I und dem Gerinnungsschema II wird deutlich, daß der Mangel einer gerinnungsfördernden Komponente, in unserem Fall der Faktoren VIII oder IX zu einem Abriß der Reaktionskette im endogenen Gerinnungssystem führt. Die Folge ist eine ungenügende Prothrombinumwandlung. Dieser Umstand wird zur Diagnostik im Gerinnungslabor genutzt.

Folgende Tests werden in erster Linie zur Diagnostik der Hämophilie verwandt:

1. Globalteste:

- a) Nativvenenblutgerinnungszeit modifiziert nach Lee-White (43): 2 mal 2 ml Venenblut werden durch Venen-

punktion entnommen und sofort in zwei bisher nicht benutzte (virginelle) Reagenzgläser überführt. Die Reagenzgläser werden in ein auf 37°C erwärmtes Wasserbad gebracht. Gemessen wird die Zeit von der Blutabnahme bis zur vollständigen Gerinnung im Reagenzglas.

- b) Thrombelastogramm nach HARTERT (23): Fortlaufende Aufzeichnung des Gerinnungseintrittes, der Gerinnselbildungszeit und der maximalen Scherelastizität des Gerinnsels von Nativvenenblut in wenig kontaktaktivierenden V2_a -Stahlküvetten.
- c) Partielle Thromboplastinzeit: Erfassung der Recalcifizierungszeit unter Verwendung von Citratplasma, wobei dem Faktor XII stark aktivierende Substanzen, z. B. Kaolin, zugegeben werden, womit eine Beschleunigung des endogenen Gerinnungssystems bewirkt wird. Schnelltest zur Erfassung von Störungen der Vorphase der Gerinnung, jedoch nicht immer sensibel genug um milde Störungen zu erkennen.

Spezialtest zur Hämophiliediagnostik

- a) Thromboplastinbildungstest nach R. BIGGS und DOUGLAS (5): Bestimmung der Bildungsgeschwindigkeit des Prothrombinaktivators (X a), wobei in mehreren Reaktionsabläufen aktiviertes Nativserum, prothrombinfrei adsor-

biertes Mangelplasma, von Patienten und Normalpersonen, unter Zusatz von Phospholipiden vermischt und recalcifiziert werden (wichtiger Test zur Differenzierung der Hämophilie A und B).

b) Einzelfaktorenbestimmung der Faktoren VIII und IX:

Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität im Plasma und der Faktor IX-Aktivität im Serum mittels eines modifizierten Verfahrens der partiellen Thromboplastinzeit an Hämophilie A-bzw. -B-gravis-Plasma.

Sämtliche, hier in dieser Arbeit erfaßten Patienten sind mit den oben beschriebenen Methoden diagnostiziert worden, bei fast allen wurde sowohl der "Thrombokinasebildungstest" (Faktor X a-Bildungstest) wie auch die Einzelfaktorenbestimmung zur Diagnosesicherung eingesetzt. Bei allen Patienten wurde außerdem mindestens zweimal die subaquale Blutungszeit in dem Verfahren nach MARX und RESSEL (52) bestimmt. Dies war wichtig, um zumindest bei leichten Hämophilieformen ein von Willebrand-Jürgens-Syndrom auszuschließen.

Entsprechend der Faktor VIII- bzw. -IX-Aktivität im Plasma lassen sich mehrere Schweregrade der Hämophilie einteilen. Allgemein üblich ist die Einteilung nach BRINKHOUS (9):

Faktor VIII- bzw. -IX-Aktivität	
in %	
schwere Hämophilie (H. gravis)	0 - 1
mittelschwere " (H. intermedia)	1 - 5
milde " (H. mitis)	5 - 15
Subhämophilie	15 - 35

Nach der Erfahrung von R. MARX geht meist, aber nicht immer, der Faktorentiter dem klinischen Schweregrad bzw. der Blutungstendenz parallel.

B) Klinik

Leitsymptom bei der Hämophilie ist die große Blutung - wie Hautblutungen (Suffusionen), Muskelblutungen, Schleimhautblutungen. Besonders bekannt und gefürchtet sind die Gelenkblutungen, die jedoch meist nur bei schweren und mittelschweren Hämophilieformen spontan auftreten. Diese Gelenkblutungen führen, wenn sie nicht rechtzeitig erkannt und therapiert werden, zu schweren Arthropathien und damit eventuell zu einer Frühinvalidisierung. In unserer Zeit noch immer lebensbedrohende Ereignisse für den Hämophiliepatienten

sind cerebrale Blutungen, Blutungen im Pharynx- Larynx-bereich und Blutungen im Abdominalraum, weil die Symptome häufig uncharakteristisch sind und deshalb anfangs nicht beachtet oder fehlinterpretiert werden.

Häufigkeit:

Nach LANDBECK und KURME kommt ein Hämophiliekranker auf 4 450 Knabengeburten (39). MARX schätzt die Zahl der Hämophilien in der BRD auf 6 000, wobei er allerdings vermehrt blutende Konduktorinnen miteinbezieht (53).

C) Vererbung

Die Hämophilie ist eine geschlechtsgebunden rezessiv erbliche Blutungsdiathese. Die Krankheit wird nur über das X-Chromosom übertragen. Bezüglich der Genese der Hämophilie nimmt man Mutationen von Genkomplexen im X-Chromosom an, die sporadisch immer wieder auftreten können. Die Spontanmutationsrate bei der Hämophilie wird auf mindestens 25 % geschätzt (38, 39).

Bei jedem von uns für diese Arbeit erfaßten Patienten lag eine ausführliche Anamnese, einschließlich Familienblutungsanamnese, vor. Weiterhin waren natürliche Blutungsereignisse in der Eigenanamnese des Patienten oder etwa schon durchgemachte Gelenkblutungen wichtige Hinweise für die Diagnose.

2. Zur posttransfusionellen Hepatitis

Eine der gefürchtetsten Komplikationen der Bluttransfusion ist die Übertragung einer Hepatitis. In den letzten Jahren mehren sich die Mitteilungen, die auf das hohe Hepatitisrisiko - gerade beim polytransfunden Hämophilen - hinweisen (31, 75, 29). Andererseits ist bekannt, daß die Prognose der Transfusionshepatitis gegenüber der Hepatitis epidemica (Hepatitis A) schlechter ist. So beschreibt EISENBURG (20), daß bei 20 von 320 an akuter Hepatitis erkrankten Patienten ein Leberkoma aufgetreten sei, bei 17 von diesen 20 Patienten handelte es sich um eine Hepatitis nach Bluttransfusion. JAKOB (31) untersuchte 84 Patienten, bei denen eine Transfusionshepatitis 1 bis 8 Jahre zurücklag, nach:

Bei 16 Patienten = 19 % wurde ein chronischer Verlauf registriert. Diese Angaben aus der Literatur und Erfahrungen der Hämorrhagikerambulanz von Prof. R. MARX (seit 1954), wo eine stark zunehmende Hepatitisrate bei polytransfunden Hämophilen beobachtet wurde, gab Veranlassung, die Hepatishäufigkeit bei Hämophilen im eigenen Krankengut zu sichten. Zu diesem Zweck wurde ein Fragebogen entworfen, der dem Patienten zugesandt wurde und auf dem unter anderem folgende Fragen zu beantworten waren:

3. Fragebogenaktion

Wieviel Blut- oder Plasmatransfusionen haben Sie in den letzten fünf Jahren, d. h. zwischen 1967 und 1972, und in den letzten zwei Jahren, d. h. zwischen 1. XII. 1970 und 1. XII. 1972, erhalten?

Hatten Sie einmal oder mehrfach Gelbsucht?

Hatten Sie vor dieser Gelbsucht Blut oder Fraktionen des Blutes erhalten?

Welche? Wann? Wieviele?

Um zur Gesamtprognose der Hämophilie noch einige Aussagen machen zu können, wurden noch folgende Zusatzfragen gestellt:

Sind Sie berufstätig?

Haben Sie den Beruf einmal oder mehrfach gewechselt?

Bestehen Gelenkversteifungen? Wo - Kniegelenke, Ellenbogengelenke, Sprunggelenke, Hüftgelenke, Handgelenke, andere?

Wie lange sind Sie in den letzten zwei Jahren durch Blutungen berufs- bzw. schulunfähig gewesen?

Haben Sie einen Autoführerschein? Wenn ja, welchen?

Hatten Sie einen Autounfall?

Wurden Sie dabei verletzt?

Ergebnisse der Fragebogenaktion

Angeschrieben wurden insgesamt 420 Patienten, die zwischen dem 1. I. 1963 bis zum 1. XII. 1972 in der hämostaseologischen Abteilung der I. Med. Klinik Innenstadt der Universität München waren, und bei denen die Diagnose "Hämophilie" gestellt wurde.

Von diesen 420 Patienten hatten

235 eine Hämophilie A verschiedenen Schweregrades

72 eine Hämophilie B " "

39 Frauen waren mit hämostaseologischen Methoden nachweisbare Anlageträgerinnen der Hämophilie A

48 Frauen waren Hämophilie-B-Konduktorinnen.

Die Konduktorinnen wurden mit angeschrieben, weil eine Blutungsdiathese, uterine Blutungen und Traumablutungen manifestiert bei Konduktorinnen häufig sind.

Bei 9 weiteren Patienten wurde eine Minderaktivität von Faktor VIII und Faktor IX gefunden.

14 Fälle waren nach dem Stand des Wissens von 1972 ungenügend untersucht.

An 386 von den insgesamt 420 Patienten wurden die Fragebögen verschickt, davon erhielten wir leider nur 151 brauchbar ausgefüllt zurück. Davon waren

116 Patienten mit Hämophilie A

13 davon Konduktorinnen

35 Patienten mit Hämophilie B

10 davon Konduktorinnen

Von diesen 151 Patienten hatten 31 innerhalb der letzten fünf Jahre einmal oder mehrfach eine, auch laienmäßig erkennbare Gelbsucht durchgemacht. Ein Patient wußte zusätzlich von einer anikterisch verlaufenen Hepatitis. Also hatten von den hier erfaßten Hämophilen allein 21 % einen manifesten Ikterus durchgemacht.

Um zu sehen, inwieweit diese Hepatitiden ausgeheilt waren, wurden alle 32 Patienten, die angaben in den letzten fünf Jahren einen Ikterus gehabt zu haben, zu einer Nachuntersuchung einbestellt. Neben der Allgemeinuntersuchung wurden folgende Laborparameter erfaßt:

1. Serum-Transaminasen
2. Elektrophorese
3. Gesamtbilirubin
4. Quickzeit
5. Australia-Antigen (Überwanderungselektrophorese)

Von den einbestellten 32 Patienten kamen 21.

Davon hatten 11 deutlich über die Norm hinaus erhöhte Transaminasenwerte, 2 eine zum Zeitpunkt der Untersuchung verlängerte Quickzeit, 2 einen über 1 mg % erhöhten Gesamtbilirubinwert und bei 2 Patienten war das Australia-Antigen mit der genannten (relativ unsensiblen) Methode positiv.

Weitere, aus der Fragebogenaktion ermittelte, verwertbare
Daten

Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung:

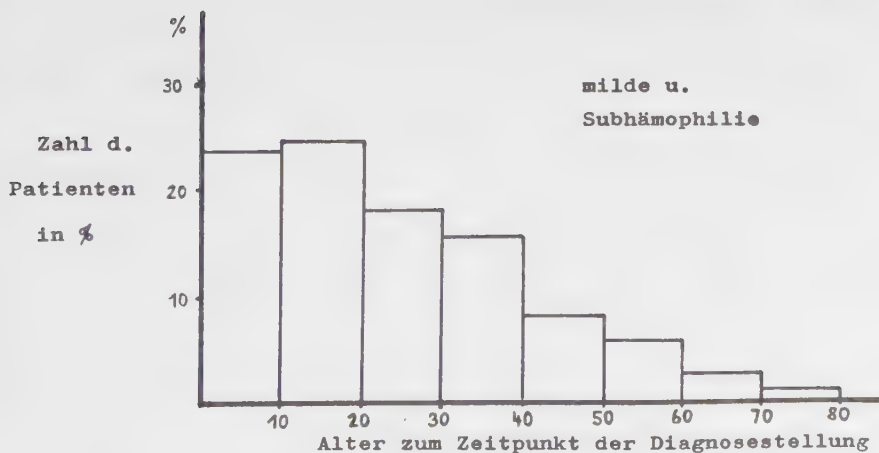
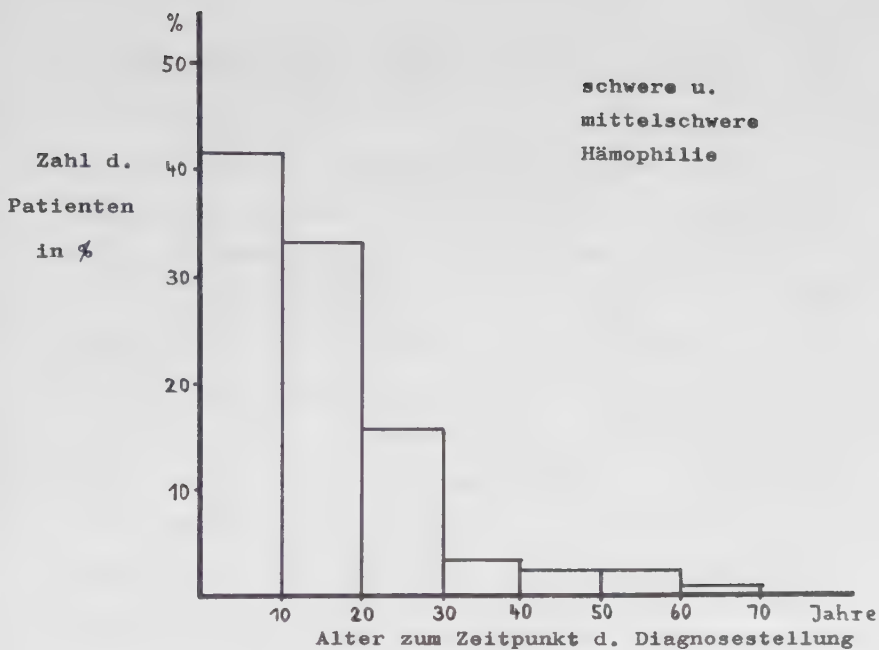
a) schwere und mittelschwere Hämophilie:

	Zahl der Patienten
1 - 10 Jahre	50
10 - 20 Jahre	40
20 - 30 Jahre	19
30 - 40 Jahre	4
40 - 50 Jahre	3
50 - 60 Jahre	3
60 - 70 Jahre	1

b) milde und Subhämophilie:

	Zahl der Patienten
1 - 10 Jahre	64
10 - 20 Jahre	66
20 - 30 Jahre	49
30 - 40 Jahre	42
40 - 50 Jahre	22
50 - 60 Jahre	16
60 - 70 Jahre	7
70 - 80 Jahre	3

Diese Daten sind auf den nächsten zwei Tabellen noch einmal
graphisch zusammengestellt.



Aus den Tabellen geht hervor, daß die Diagnosestellung der Hämophilie zumeist im jugendlichen Alter geschieht. Die Erstdiagnose einer schweren Hämophilie nach dem 30. Lebensjahr ist selten. Anders sind die Verhältnisse bei der milden und Subhämophilie; sie sind ja zumeist sogenannte "Traumabluter" (R. MARX) (53), womit erklärt werden kann, daß bei dieser Patientengruppe die Erkrankung lange Zeit asymptotisch verlaufen kann.

Weiterhin wollten wir wissen, ob die derzeit wesentlich (1968-72) verbesserten Möglichkeiten zur Behandlung der Hämophilie schon einen Einfluß auf Minderung der Arbeits- und Schulunfähigkeit hatten. Die aus der Befragung gewonnenen Zahlen gehen aus den nächsten zwei Tabellen hervor:

Dauer der Arbeitsunfähigkeit innerhalb der letzten 2 Jahre:

Arbeitsunfähigkeit	Zahl der Patienten (56)
1 Woche	6
2 Wochen	5
3 "	5
4 "	3
2 Monate	6
3 "	3
5 "	3
1 Jahr	1
1 1/2 Jahre	1

Von der Gesamtzahl der berufstätigen Hämophilen waren da-
mit 60 % innerhalb der letzten 2 Jahre kurzfristig oder
länger berufsunfähig, davon die Hälfte der befragten
Patienten 4 Wochen und länger (ca. 30 %).

Dauer der Schulunfähigkeit innerhalb der letzten 2 Jahre:

	Zahl der Patienten
1 Tag	2
2 Tage	5
1 Woche	2
2 Wochen	2
3 "	3
4 "	2
2 Monate	3
3 "	2
4 "	3
5 "	1
6 "	2
8 "	4
12 "	2
sehr häufig	3

Von den insgesamt befragten 50 Schülern oder Studenten blieben
ca. 70 % länger oder kürzer der Schule fern. 20 mußten wegen
Blutungen 2 Monate und länger fehlen (ca. 40 %).

Lokalisation von Arthropathien:

	Zahl der Patienten (65)
Kniegelenk	12
Ellenbogengelenk	3
Hüftgelenk	3
Sprunggelenk	3
Handgelenk	2
Kniegelenk und Ellenbogengelenk	9
Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenk	12
Knie-, Ellenbogen- und Hüftgelenk	4
Knie-, Ellenbogen- und Handgelenk	1
Knie-, Ellenbogen-, Sprung- und Hüftgelenk	1
Knie-, Ellenbogen-, Sprung- und Handgelenk	1
Knie-, Ellenbogen-, Sprung-, Hand- und Hüftgelenk	1
Knie- und Sprunggelenk	1

Von den von uns befragten Patienten hatten zusammen 54 "Gelenkversteifungen". 80 % der Arthropathien entfallen auf die schwere Hämophilie, wobei 78 % der Patienten mit schwerer Hämophilie Arthropathien an mehreren Gelenken hatten.

Naturgemäß waren die funktionell besonders belasteten Gelenke am häufigsten betroffen, hier mit Abstand am meisten das Kniegelenk, dann folgten die Kombinationen Kniegelenk und Ellenbogengelenk sowie Kniegelenk, Ellenbogengelenk

und Sprunggelenk.

III. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Diese, mit Hilfe einer Fragebogenaktion gewonnenen Daten von 151 Hämophiliepatienten geben ein noch wenig erfreuliches Bild der bis 1972 möglichen Form der Hämophiliebehandlung. Besonders beunruhigend ist die Zahl der Gelenkversteifungen: 80 % aller Befragten mit schwerer Hämophilie geben Arthropathien an einem oder an mehreren Gelenken an. Dabei muß natürlich berücksichtigt werden, daß zumindest bei den älteren Hämophiliepatienten die Arthropathien schon seit vielen Jahren bestehen, also in einer Zeit aufgetreten sind, in der es noch nicht möglich war, eine ausreichende Fröhsstitutionsbehandlung bei Bedarf zu betreiben.

Gut standardisierte Gerinnungskonzentrate zur Behandlung der Hämophilie A gab es in Bayern bzw. in der Bundesrepublik Deutschland in ausreichender Menge erst seit 1968, und erst 1971 haben sich die Allgemeinkassen bereit erklärt, grundsätzlich die Kosten für Blut- und Gerinnungskonzentrate zur Behandlung von hereditären Hämostaseopathien voll zu übernehmen, wofür die Initiative von R. MARX und der Deutschen Hämophilie-Gesellschaft ausging. Erst seit 1971 also konnte daher besser als vor der "Hämophilie-Sozialversicherungszeit-modernen Prägung" behandelt werden. Demnach kommt die neuerdings mögliche Verbesserung der Therapiemöglichkeiten bei dieser Befragungsaktion noch nicht zum Tragen. Dazu

kommt als weiterer, wesentlicher Punkt die Tatsache, daß ein größerer Teil der hier befragten Patienten auf dem Land, relativ weit entfernt vom nächsten Hämophiliezentrum wohnt. Für die meisten Patienten kommt ein Umzug in die Großstadt aus beruflichen Gründen nicht in Frage. Das bedeutet aber, daß oft viele wertvolle Stunden bei einer akuten Blutung vergingen bis die Therapie begonnen werden konnte. Abhilfe wurde jetzt bei einem Teil der Patienten durch die sogenannte Heimselbstbehandlung (18, 19, 42, 55) geschaffen. Hierbei hat der Patient selbst eine größere Menge hochkonzentrierter Gerinnungskonzentrate zu Hause aufbewahrt. Er wird von den Ärzten des Behandlungszentrums ausführlich belehrt über die Art seiner Erkrankung, über Erstsymptome bei Blutungen, weiterhin wird er in der Selbstinjektion geschult. Bei frischen Blutungen injiziert sich der Patient dann die nötige Menge Plasmakonzentrat. Ein Zeitverlust bis zum Therapiebeginn kann so vermieden werden. Diese Heimselbstbehandlung setzt aber die Bereitstellung großer Mengen hochkonzentrierter Plasmafraktionen voraus, denn das Präparat sollte ja möglichst injizierbar, nicht - wie früher üblich - infundierbar sein, was aber auch möglich ist. Dies war in größerem Rahmen erst seit 1972 möglich.

Ob Heimselbstbehandlung oder sofortige und ausreichende Therapie im Behandlungszentrum - beide Therapiemöglichkeiten werden für die Zukunft eine erhebliche Besserstellung der

Lebensumstände für den Hämophilen bringen. Sicher wird nicht nur die Zahl der schweren Gelenkblutungen und der daraus resultierenden Arthropathien zurückgehen, sondern auch die Zahl der Krankheitstage. Noch immer war nach unseren Erhebungen vor genannter Zeitspanne ein erheblicher Teil der Patienten blutungsbedingt für Wochen und Monate ans Bett gefesselt. Dadurch kann es in der Schule zu großen Schwierigkeiten kommen, eventuell muß eine Klasse einmal oder auch öfter wiederholt werden. Später, im Berufsleben, sind wiederholte Kündigungen und damit häufiger Wechsel des Arbeitsplatzes nicht selten. Kurz - dem Hämophilen drohen eine Vielzahl von Benachteiligungen, die unter Einsatz einer gezielten Substitutionstherapie bzw. einer früh einsetzenden Prophylaxe vermieden werden könnten.

Wie steht es nun mit der Lebenserwartung hämophiler Patienten? Aus den hier vorgelegten Zahlen lassen sich keine sicheren Rückschlüsse ziehen, denn hier konnte nur das Lebensalter einer größeren Zahl von Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ermittelt werden. Immerhin geht aus unserer Befragung hervor, daß 1,2 % der Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie und 16,6 % der Patienten mit milder oder Subhämophilie älter als 40 Jahre sind. Von 349 von privater Seite zusammengetragenen Daten Hämophiler in der Bundesrepublik Deutschland waren 32 40 Jahre und älter, also auch 9,2 %. Einige Vergleichszahlen bringt die nächste Tabelle (16, 54).

% über 40 Jahre

1961 DEUTSCH

schwere Hämophilie	9
mittelschwere u. milde Hämophilie	16

1965 ÅHLBERG

schwere, mittelschwere u. milde Hämophilie zusammengefaßt	18
--	----

1968 MARX

schwere Hämophilie	10
mittelschwere u. milde Hämophilie	16

Bayerische Wohnbevölkerung über 40 Jahre: 38,5

Die jetzt in dieser Arbeit ermittelten Zahlen unterscheiden sich also von den in der Tabelle zusammengestellten noch nicht wesentlich.

Wenn man von der Mitteilung von GRANDIDIEUR von vor rund 100 Jahren (22) ausgeht, daß nur rund 10 % aller Hämophilen das 21. Lebensjahr erreichen, lassen sich doch erhebliche Unterschiede erkennen. Immerhin findet man beim Anteil der 19- bis 29-jährigen Hämophilen mit einem Prozentsatz von 14,8 keine wesentliche Differenz zur Gesamtbevölkerung, bei der der Prozentsatz in der gleichen Altersgruppe 14,7 beträgt. Es ist zu erwarten, daß sich die Prognose - in Hinblick auf die Lebenserwartung - durch die modernen Errungenschaften in der Therapie und Prophylaxe nicht mehr wesent-

lich unterscheidet - so zumindest die Meinung von LANDBECK und KURME (39). Exaktere Zahlen dafür dürften sich aber erst 10 bis 20 Jahre später ermitteln lassen.

Aus dem in der Diskussion bisher Gesagten ging hervor, daß ausschließlich mit Hilfe der Errungenschaften der Blutgerinnungsforschung und der daraus resultierenden, großangelegten Bereitstellung von Blut- und Plasmafraktionen für den Hämophilen Fortschritte zur Besserung der Allgemeinsituation erreicht wurden und erreicht werden. Diese weltweite Versorgung mit Blutderivaten hat leider dem Bluter eine Reihe zusätzlicher Risiken, besonders solcher Risiken, wie sie bei der Bluttransfusion allgemein bekannt sind, eingehandelt:

Allergisch - anaphylaktische Reaktionen während oder nach der Transfusion sind selten und lassen sich bei sorgfältiger Vorprüfung in der Blutbank und gewissenhafter, klinischer Beobachtung während der Transfusion reduzieren. Auch sind bei hochgereinigten Gerinnungspräparaten, wie sie in letzter Zeit immer häufiger verwendet werden, solche Zwischenfälle noch seltener. Immerhin wurden in der hämostaseologischen Ambulanz der I. Med. Klinik 4 solche Zwischenfälle beobachtet. Bei einem dieser Patienten kam es beinahe zum Glottisödem. Man sollte daraus lernen, daß bei der Transfusion von Plasmakonzentraten ein Arzt anwesend sein sollte. Bei der Heimselbstbehandlung ist der Patient streng angewiesen, die

Injektion nur in Anwesenheit einer zweiten Person vorzunehmen, auch muß vor jeder Injektion ein Notfalldepot mit z. B. Corticoiden und Antihistaminica in greifbarer Nähe sein.

Ein weiteres, wenn auch relativ seltenes Ereignis ist das Auftreten von Hemmkörpern gegen Faktor VIII oder IX, also die Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie. Die Häufigkeit von Hemmkörperhämophilien wird von verschiedenen Autoren mit differenten Zahlen angegeben (15, 37, 42, 53). LECHNER fand bei 6,95 % der Patienten mit schwerer Hämophilie A und bei 20 % der Patienten mit schwerer Hämophilie B Hemmstoffe gegen den minderaktiven Gerinnungsfaktor. H. MURR und R. MARX konnten 1972 bei 54 untersuchten Patienten mit Hämophilie A und B verschiedener Schweregrade 4 Patienten mit Hemmkörperhämophilie genauer untersuchen. Sämtliche 4 Patienten litten unter einer schweren Hämophilie A (56).

Ob das relativ häufigere Auftreten von Inhibitorhämophilien mit einer öfter durchgeführten Substitutionsbehandlung zusammenhängt, läßt sich bisher nicht eindeutig sagen. Jedenfalls wird diese Komplikation in den letzten Jahren häufiger beschrieben, wobei ungeklärt ist, ob eine erhöhte diesbezügliche Aufmerksamkeit, verbesserte Methoden zum Erfassen der Hemmstoffe oder eine tatsächliche Zunahme bei vermehrter Substitutionsbehandlung die Ursache sind.

Mit Sicherheit zugenommen hat jedoch die Frequenz der posttransfusionellen Hepatitis bei der Hämophilie, und hier spielt natürlich die häufigere und intensivere Substitutionstherapie eine entscheidende Rolle.

Wie aus unserer Befragungsserie hervorgeht, hatten 21 % aller Befragten innerhalb der letzten fünf Jahre einen klinisch manifesten Ikterus durchgemacht, einige der Betroffenen sogar zwei- oder dreimal. Schließlich sind zwei Patienten aus dem hiesigen Krankengut mit an den Folgen einer Lebercirrhose verstorben: Bei einem war die unmittelbare Todesursache eine cerebrale Blutung, wobei eine Substitution wegen der zusätzlichen Koagulopathie bei Cirrhose nicht schnell genug gelang. Der andere verblutete an einer akuten erosiven Gastritis bei bekannter Lebercirrhose und zusätzlichem Alkoholabusus. Auch andere Autoren haben inzwischen Todesfälle als Folge von Posttransfusionshepatitiden (31, 45, 75) - zumeist infolge eines Leberkomas - beschrieben. Hier soll nun zunächst die Hepatitisfrequenz sowie die Häufigkeit von Australia-Antigen- und Antikörper-positiven Patienten als wichtiger Hinweis für eine abgelaufene oder weiter bestehende Hepatitis bei anderen Autoren zusammengestellt werden:

- 1) B. EGGELING, J. SENNEKAMP, H. H. BRACKMANN und I. WERNER
(18) fanden anamnestisch bei 43 von 113 Patienten eine

Hepatitis nach Substitutionstherapie. Alle diese Patienten kommen aus dem Heimselbstbehandlungsprogramm. Es handelt sich also im Wesentlichen um Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie; zumeist wurden diese Patienten häufiger transfundiert. Das Australia-Antigen war bei 9 % der Fälle, die Australia-Antikörper bei 25 % der Fälle positiv (mit der Methode der Überwanderungselektrophorese).

2) B. SCHWARTZ und G. LANDBECK (75): 12 von 93 hämophilen Kindern hatten anamnestisch eine Hepatitis durchgemacht = 13 %. Jedoch waren bei insgesamt 38 % Australia-Antigen oder Australia-Antikörper positiv (4 % Au/SH - Antigen und 34% Au/SH - Antikörper). Deutlich ist der Bezug zur Transfusionszahl. Je mehr Transfusionen pro Jahr der Patient erhalten hat umso häufiger finden sich Australia-Antigen bzw. -Antikörper positiv. 5 Patienten, die über 200 Transfusionen pro Jahr erhalten hatten, waren alle Australia-Antikörper-positiv. Es bestand eine gute Relation zu anderen Leberfunktionstesten, bei 22 der 34 Australia-Antikörper-positiven Patienten waren die Transaminasen zeitweilig, bei 4 weiteren anhaltend erhöht.

3) J. LEWIS, M. G. MAXWELL und J. M. BRANDON (45) berichten in einer zusammenfassenden Studie, in der 375 Patienten mit gepoolten Gerinnungskonzentraten behandelt wurden, daß von diesen Patienten 11,7 % eine klinisch manifeste

Hepatitis durchgemacht hätten. 2 Fälle verliefen dabei tödlich.

- 4) R. A. SEELER und M. A. MUFSON (77) untersuchten insgesamt 54 Hämophiliepatienten. Jeder Patient war in den letzten Jahren mindestens zweimal transfundiert worden. 8 von 48 (17 %) hatten positive Australia-Antikörper - gemessen mit dem Komplementfixationstest - jedoch hatte keiner eine klinisch manifeste Hepatitis durchgemacht.
- 5) C. VERGANI, B. MARASINI, M. E. de CAROLIS und P. M. MANUCCI (83) berichten über 100 Hämophile verschiedener Schweregrade. Von den Patienten mit schwerer Hämophilie waren 2 % positiv für Au/SH-Antigen und 32 % für Au/SH-Antikörper. Bei milden Hämophilien scheinen die Zahlen niedriger zu liegen. Die Untersuchungen sind jedoch noch nicht abgeschlossen. 7 von 78 Patienten - fast 10 % - aller Patienten mit schwerer Hämophilie, hatten eine manifeste Gelbsucht durchgemacht.
- 6) J. P. SOULIER, D. BENAMON, C. GENTIL und F. JOSSO (78) unternahmen eine systematische Suche auf Australia-Antigen und -Antikörper bei Hämophilen. Bei 134 insgesamt untersuchten Patienten war das Australia-Antigen bei 5,7 % und die Australia-Antikörper bei 18,5 % positiv. Als Nachweismethoden dienten der Komplementfixationstest und die Immundiffusion.

- 7) O. KRASSNITZKY, F. PESENDORFER und H. W. PILGERSDORFER (34) suchten nach Australia-Antigen und -Antikörper bei 52 Hämophilen. Von diesen Patienten hatten 21 40,4 % positive Australia-Antikörper. Das Australia-Antigen war bei 2 dieser Patienten positiv. 12 der 52 Patienten waren an einer Hepatitis erkrankt. Bei 20 weiteren Patienten war ein flüchtiger Transaminasenanstieg zu verzeichnen.
- 8) V. A. J. M. KUNST, C. HAANEN und F. Th. C. WILLEM (37) hatten in ihrem Patientengut folgende Zahlen zu verzeichnen: Von 50 Patienten mit Hämophilie A oder B verschiedener Schweregrade war das Australia-Antigen bei 10 %, die Australia-Antikörper bei 20 % positiv. 6 Patienten = 12 % hatten anamnestisch eine Gelbsucht. Verwendete Methoden waren die Immundiffusion und der Komplement-fixationstest.
- 9) J. H. LEWIS (44) berichtet schließlich, daß bei ihren Hämophiliepatienten die Hepatitisfrequenz seit dem Jahr 1969 stark zugenommen hat. Von den 12 im Jahre 1969 und 1970 erkrankten Patienten hatten 10 verschiedene, kommerziell verfügbare Gerinnungskonzentrate, die anderen nur Kryopräzipitat erhalten. Weiterhin testete die Autorin weitere 123 Hämophilieseren auf Australia-Antigen und -Antikörper. Sie teilte die Patienten in zwei Gruppen ein, nämlich in selten transfundierte und in häufig

transfundierte Bluter. Von den polytransfunden Patienten hatten 23 von 48 positive Australia-Antikörper. Bei den 75 selten transfunden waren die Australia-Antikörper stets negativ, doch war bei 2 Fällen das Australia-Antigen positiv.

- 10) Wichtig ist eine Multicenterstudie, zusammengestellt von J. H. HOOFNAGLE, D. ARMSON und H. ROBERTS (28), die sich mit der Hepatitis-B-Infektion bei Patienten mit Hämophilie B befaßt. Es wurden insgesamt 160 Seren von Patienten mit Hämophilie B aus neun Zentren Europas, Nord- und Südamerikas untersucht. Dabei waren 2,5 % positiv für Australia-Antigen, 60 % für Australia-Antikörper und 31 % für den Antikörper gegen das Hepatitis-B-Kernantigen. Wesentlich ist der Hinweis auf eine Arbeit von KASPAR und KIPNIS (28), die darlegen, daß Hämophilie-B-Patienten mit wenig Transfusionen (weniger als 10) stärker für eine Hepatitis-B-Infektion gefährdet sind, während sich bei polytransfunden Patienten offenbar im hohen Maße eine Immunität einzustellen pflegt.
- 11) M. R. PETERSON, L. F. BARKER und D. S. SCHADE vergleichen in einer großangelegten Studie die Australia-Antikörperfrequenz bei 385 Hämophilen und 360 freiwilligen Blutspendern. Positive Australia-Antikörper wurden bei 79,8 % der Hämophiliepatienten, jedoch nur (!) bei 7,5 % der freiwilligen Blutspender gefunden. Erwähnenswert ist noch,

daß von diesem Krankengut bei 22 % eine Hepatitis anamnestisch bekannt war (66).

- 12) J. H. LEWIS, N. G. MAXWELL und J. M. BRANDON (45) kommen zu folgendem Ergebnis bei einer Übersichtsarbeit über Hepatitis-B-Antigen und -Antikörper bei Hämophilie: Eine klinisch manifeste Hepatitis wird bei 11,7 % der Hämophilen gefunden. Bei Hämophilen, die Plasmakonzentrate von gepooltem Plasma erhalten haben, erhöht sich die Hepatitisfrequenz auf 22 %. Die Übertragung von Faktor IX-reichen Konzentraten bewirkt dreimal so häufig eine Hepatitis als die von Faktor VIII-Konzentraten. Es wurden Serumproben von Hämophilen, die gerade eine Hepatitis durchgemacht hatten, geprüft. Dabei hatten 2 von 12 Patienten mit Hämophilie A, dagegen 7 von 8 Patienten mit Hämophilie B ein positives Australia-Antigen. Australia-Antikörper hatten 6 Hämophilie A- und 1 Hämophilie B-Patient.
- Es wurden Serumproben von 89 Patienten, die keine klinisch manifeste Hepatitis durchgemacht hatten, jedoch wiederholt Plasmakonzentrate erhalten hatten, untersucht. Australia-Antikörper-positiv waren 24 % der Patienten mit Hämophilie A und 17 % der Patienten mit Hämophilie B. Immerhin hatten von 113 Hämophiliepatienten, die Plasmafraktionen erhalten haben, 66 = 58 % weder eine Hepatitis durchgemacht noch positive Australia-Antikörper. 2 der

Patienten mit klinisch manifester Hepatitis verstarben im Leberkoma.

- 13) E. M. ESSIEN, J. A. SMITH und T. I. FRANCIS (21)
untersuchten 15 Hämophilie- und 8 andere polytransfundierte Patienten auf Australia-Antigen und -Antikörper. Bemerkenswerterweise waren beide Tests bei allen Hämophiliepatienten negativ. Bei den übrigen untersuchten Fällen war einer mit positivem Australia-Antigen zu finden. Es wird darauf hingewiesen, daß die Hämophiliepatienten vorwiegend mit Präparaten, die von Einzelspendern stammen, versorgt wurden.
- 14) Zuletzt noch eine Mitteilung von E. SCHIMPF (57):
Er teilt die insgesamt 114 Hämophiliepatienten, die am Hämophiliezentrum Heidelberg erfaßt wurden, in zwei Gruppen ein: Die erste Gruppe sind solche Patienten, die mehr als 20 000 E Gerinnungskonzentrat pro Jahr erhalten haben. Bei der zweiten Gruppe wurden weniger als 20 000 E pro Jahr gegeben. Australia-Antikörper waren bei der ersten Gruppe bei 88 % der Hämophilie A und 86 % der Hämophilie B positiv. In der zweiten Gruppe lag die Frequenz der Personen mit positivem Australia-Antigen bei 75 % Hämophilie A- und 83 % Hämophilie B-Patienten. 16 von 114 Patienten hatten eine ikterische Hepatitis durchgemacht. Ein Patient verstarb nach einer fulminant verlaufenden Hepatitis im Leberkoma. SCHIMPF rechnet damit,

daß alle Patienten eines Hämophiliezentrums früher oder später mit Hepatitisserregern infiziert werden.

Die wichtigsten Daten werden in der folgenden Tabelle nochmals zusammengestellt:

Zur Hepatitisfrequenz in verschiedenen Hämophiliezentren

Autor	Zahl der erfaßten Hämophilen	Klinisch manifeste Hepatitis in %	Au/SH Antigen Antikörper positiv in %	Au/SH Antikörper	Nachweismethoden für Au/SH-Agen/Antikörper
Eggeling B. et al. (1974)	113	39	9	25	Überwanderungselpho
Schwartz B. u. Landbeck (1973)	93	13	4	34	Immundiffusion
Seeler K. A. et al. (1971)	54	0	-	17	Komplementfixations- test
Vergani C. et al. (1970)	78	10	2	32	Immundiffusion und Überwanderungselpho
Soulier J. P. et al. (1970)	134	-	5,7	18,5	Komplementfixations- test u. Immundiffusion
Krassnitzky O. et al. (1970)	52	23	4	40	Immunpräzipitation u. Immundiffusion
Kunst V. A. J. M. et al. (1970)	50	12	10	20	Immundiffusion und Komplementfixations- test
Lewis J. A. (1970)	48 polytransfund. 75 selten transf.	-	0 2,7	48 0	Radioimmunassay

Fortsetzung

Hoofnagle J. H. et al. (1973)	160 Häophilie B	-	2,5	60	Radioimmunassay
Peterson M. R. et al. (1973)	385	22	-	79,8	Radioimmunassay
Lewis J. H. et al.	115 polytransfund.	22	9,6	24,3	Radioimmunassay
Essien E. M. et al. (1973)	15	0	Ø	0	Immundiffusion
Schimpf E. (1976)	114	14	-	83	Radioimmunassay
Marx R. u. Shahwan A. (1972)	151	21	10	-	Überwanderungselpho

Aus der Tabelle wird ersichtlich, daß die Zahlen für die Inzidenz einer klinisch manifesten Hepatitis (Ikterus), aber auch für das Vorhandensein von positivem Australia-Antigen und -Antikörpern, in weiten Grenzen schwanken. Für eine klinisch manifeste Hepatitis werden 10 bis 39 % angegeben. Die Australia-Antikörper sind zwischen 17 und 40 % der Fälle bei den früher üblichen Methoden, zwischen 24 und 83 % der Fälle mit Hilfe des Radioimmunassays positiv.

Für diese, zum Teil stark differierenden Ergebnisse gibt es mehrere Ursachen: Einmal sind die Patienten von verschiedenen Autoren unterschiedlich zusammengestellt. Eine Reihe von Untersuchern haben sämtliche Patienten, seien sie nie, selten oder häufig transfundiert, in die Statistik einbezogen (SEELER (77), VERGANI (83), SOULIER (78), KRASNITZNY (34), KUNST (37), ESSIEN (21), MARX (56)), andere erwähnen nur solche Patienten, die häufig transfundiert wurden (SCHIMPF (53), LEWIS (42), HOOFNAGLE (26), EGDELING (16)). Naturgemäß ergeben sich höhere Zahlen für die Hepatitishäufigkeit und für den positiven Nachweis von Australia-Antikörper bei häufig transfundierten Patienten.

Ein weiterer, wichtiger Faktor sind sicher die transfundierten Plasmakonzentrate. So berichtet H. J. LEWIS (44), daß 10 von 12 ihrer Patienten mit einer Hepatitisanamnese kommerzielle Plasmapräparate, gewonnen aus großen Plasma-

pools, erhalten hätten. ESSIEN (21) sah keine Hepatitis bei seinen Patienten, die vorwiegend mit Plasmapräparaten von Einzelspendern versorgt wurden. Inwieweit diese Einzelergebnisse beweiskräftig sind, mag dahingestellt bleiben. Derzeit jedenfalls werden bei uns in der Bundesrepublik Deutschland, wie auch in den USA, vorwiegend kommerziell verfügbare, zumeist hochkonzentrierte und hochgereinigte Gerinnungskonzentrate, die deshalb aus großen Spenderpools gewonnen werden, verwendet.

Die Herkunft der Spender spielt eine weitere, wichtige Rolle: So soll nach einer nicht veröffentlichten Studie des South African Blood Transfusion Service die Häufigkeit von Australia-Antigen-positiven Spendern in bestimmten Gegenden Südafrikas erheblich differieren. Sie liegt bei Weißen bei 1 : 1 000, bei Schwarzen bei 50 : 1 000 (zitiert aus A. LURIE (48)). Von BLUMBERG und Mitarb. wurden Bevölkerungsgruppen verschiedener Länder untersucht, mit dem Ergebnis, daß bei der gesunden Bevölkerung der USA das Australia-Antigen zu 0,1 % nachweisbar war (7, 8), wogegen Völker aus tropischen Gebieten Asiens und Afrikas eine wesentlich höhere Frequenz aufwiesen (1 - 20 %). PRINCE schließlich weist darauf hin, daß nach der Transfusion von Blut bezahlter Spender 10 mal häufiger eine Hepatitis auftritt als nach der Transfusion von Blut freiwilliger Spender. Wahrscheinlich rekrutiert sich aus dem Kreis bezahlter ein Großteil unter ungünstigen, sozialen Bedingungen Leben-

der, dann auch Bewohner von Obdachlosenheimen, "Hippies", Weltreisende per Anhalter - insgesamt alles Personen, die häufig auf engem Raum miteinander leben und bei denen andererseits der Suchtmittelmißbrauch, zumeist mit Injektionen, häufiger anzutreffen ist. EISENBURG beobachtete schon 1971 eine deutliche Zunahme der sogenannten "Hippie-Hepatitis" (20).

Von besonders ausschlaggebender Bedeutung sind natürlich auch die verwendeten Methoden zum Nachweis des Australia-Antigens. Bekanntlich fanden 1965 BLUMBERG und Mitarb. im Serum eines australischen Ureinwohners ein Antigen, das in der Ouchterlony-Technik mit Seren von 2 Patienten, die mehrfach transfundiert worden waren, Präzipitationsreaktionen ergab. Dieses Antigen wurde von BLUMBERG Australia-Antigen genannt (7). 1968 berichtete PRINCE von der Entdeckung eines Antigens im Prodromalstadium der Serumhepatitis, welches ebenfalls durch Präzipitationsreaktionen nachweisbar war, nicht aber bei der Hepatitis A vorkam. Weitere Arbeiten von PRINCE machten es wahrscheinlich, daß das von BLUMBERG beschriebene Australia-Antigen und das von PRINCE als Serumhepatitis-Antigen beschriebene Antigen identisch sind. Man wählte deshalb die Bezeichnung Au/SH-Antigen. Daß diesem Antigen (70, 71) bei der Übertragung der Serumhepatitis eine wichtige Rolle zukommt, ist nach der Häufigkeit von Hepatitiserkrankungen, nach Transfusion

von Au/SH-positivem Blut als weitgehend gesichert anzusehen. Nach neuesten Forschungen ist es gelungen, das Hepatitis-Virus-B zu identifizieren. Es handelt sich dabei um einen 42 μ g großen Dane-Partikel (13), der aus Kern und Oberfläche besteht sowie um ein 20 μ g großes Partikel, das aus der Überproduktion der Oberfläche entstanden sein dürfte. Es wird deshalb seit neuestem differenziert: Das HBsAg, das Hepatitis-B-Antigen an der Oberfläche des Dane-Partikels; das HBcAg, die im Kern des Dane-Partikels befindliche antigenische Komponente; das HBV, das Hepatitis-B-Virus, und das Anti-HBs, der Antikörper gegen das Hepatitis-Oberflächen-Antigen sowie das Anti-HBc, der Antikörper gegen die antigenische Komponente im Kern des Hepatitis-B-Antigens (13, 61). Inzwischen ist aber auch bekannt, daß noch andere Erreger, wahrscheinlich Viren, eine Rolle bei der Übertragung der Serumhepatitis spielen. Darauf soll an anderer Stelle noch eingegangen werden. Dennoch konnte mit der Ausschaltung von Australia-Antigen-positiven Spendern das Hepatitisrisiko beim Empfänger etwas gemindert werden (31, 59). Von Bedeutung sind dafür jedoch praktikable und sensible Methoden. Die bis zuerst angewandten Methoden waren die Immundiffusion, die Überwanderungselektrophorese und die Komplementbindungsreaktion. Die Immundiffusion gilt im Vergleich zur Überwanderungselektrophorese als weniger empfindlich (68). Jedoch läßt sich mit Hilfe bestimmter Modifikationen die Empfindlichkeit steigern (79). Auf jeden Fall

besteht bei der Immundiffusion der Nachteil, daß die Inkubationszeit 48 bis 76 Stunden beträgt (79). Eine größere Empfindlichkeit besitzt beispielsweise die Komplementbindungsreaktion. Jedoch ist die Methode aufwendig (72), auch nimmt die Zahl der unspezifisch positiven Reaktionen zu. Ein entscheidender Gewinn für die Diagnostik war die Entwicklung eines Radioimmunassays (30, 41). Er ist etwa 1 000-mal so empfindlich als die ursprünglich angewandte Immundiffusion. So ist es nicht verwunderlich, daß Autoren, die mit der Radioimmuntechnik gearbeitet haben, im Durchschnitt weit höhere Zahlen für positive Australia-Antikörper erhielten.

Leider ist mit der Entdeckung und Entwicklung von Nachweismethoden für das Australia-Antigen bzw. -Antikörper zwar die Hepatitis-B-Inzidenz nach Blutübertragungen etwas gemindert, aber keinesweg völlig ausgeschlossen. Auch mit sensiblen Nachweismethoden läßt sich letztlich das Hepatitis-B-Risiko nicht entscheidend vermindern. So berichtete PRINCE auf dem Internationalen Hämophiliekongreß in Helsinki 1975 über eine Studie bei 204 Patienten mit Herzoperationen. 51 Patienten erkrankten an einer Hepatitis und bei 18 dieser Fälle waren noch Proben von allen übertragenen Konserven vorhanden. Nur in 3 Fällen konnte ein positives Australia-Antigen nachgewiesen werden. Die Mehrzahl der Fälle war also nicht durch das Hepatitis-B-Virus verursacht. Von PRINCE wird deshalb die posttransfusionelle Hepatitis in einen Typ Bu.C

unterteilt (59).

Was läßt sich nun, nach dem derzeitigen Wissensstand, zur Verhütung der Serumhepatitis, besser Posttransfusionshepatitis, tun?

Einmal ist die optimale Vortestung aller Blutspender durch Bestimmung der Serum-Transaminasen sowie des Australia-Antigens und -Antikörpers mit optimal sensibler Methodik unerläßlich. Bei Plasmakonzentraten ist die Bestimmung von Australia-Antigen und -Antikörper bei jedem Einzelspender, nicht nur die Testung des Plasmapools, unabdingbar wichtig.

Der Hämophiliepatient und der transfundierende Arzt sollten über das Risiko der Übertragung einer Serumhepatitis voll orientiert sein. Bei jeder Substitution eines Hämophilen muß der mögliche Nutzen der Therapie gegen das Risiko einer Posttransfusionshepatitis abgewogen werden. So läßt sich beispielsweise manche Blutung aus der Nase oder eine oberflächliche Hautblutung durch lokale Maßnahmen allein zum Stehen bringen. In anderen Fällen, etwa bei Zahnextraktionen, kann die zusätzliche Gabe von Antifibrinolytika die Zahl von Plasmakonzentraten, die zur Hämosubstitution nötig sind, eindeutig vermindern. Auch haben neuere Methoden, wie z. B. die Laser-Koagulation, bei der Zahnextraktion für Bluter einen großen Gewinn erbracht (SCHRAMM, MARX) (82), denn mit

diesem Verfahren ist eine Extraktion - zumindest bei milderen Blutungsdiathesen (Hämophilie mitis) - ohne Substitutionsbehandlung möglich.

Die prophylaktische Substitutionsbehandlung und auch die Heimselfstbehandlung muß auch unter dem Gesichtspunkt des Hepatitisrisikos bei jedem Patienten überdacht werden.

Sicher gibt es Ausnahmesituationen bei jugendlichen Hämophilen, wo sich Gelenkblutungen häufen. Hier wird man in den meisten Fällen die prophylaktische Substitutionsbehandlung für angezeigt halten, zumal nach LANDBECK die Hepatitis im Kindesalter seltener ist und weniger schwer verläuft (75). Bei der Heimselfstbehandlung besteht die Gefahr, daß der Patient aus begreiflicher Angst vor einer großen Blutung auch bei Nagatellfällen injiziert oder auch die Dosierung unnötig hoch durchführt.

Schließlich sollte auch auf die Spenderauswahl geachtet werden. Präparate, deren Herkunft unklar ist, sollten in einem Hämophiliebehandlungszentrum möglichst nicht verwendet werden.

Was kann sonst noch getan werden um das hohe Risiko der posttransfusionellen Hepatitis zu mildern?

Es bietet sich die immunologische Prophylaxe an. Schon lange wurde versucht γ -Globuline einzusetzen: Erfolgsversprechend schien ein Bericht von MIRICKS und Mitarb., die über einen

Langzeitversuch unter Einsatz von y-Globulinen berichten. Sämtliche Empfänger von Vollblutkonserven wurden prophylaktisch y-Globuline verabreicht. Der Ausbruch einer ikterischen Hepatitis wurde von 9 von 1 000 auf 3,2 auf 1 000 Bluttransfusionen reduziert. Die Zahl der anikterisch verlaufenden Hepatitisfälle blieb allerdings unverändert. Später sahen MADER und SCHULMAN eine Hepatitis nach Transfusion von fibrinogenreichen Faktor VIII-Konzentraten bei 3 von 4 selten transfundierten Patienten ohne Hepatitis-anamnese - trotz y-Globulinprophylaxe. Zusammenfassend darf man also sagen, daß y-Globulin den Ausbruch einer Hepatitis nicht verhindern kann. Dagegen bietet sich seit kurzem eine passive Immunisierung mit einem hochtiterigen Anti-HBs-Ag-Serum an. Ein Anti-HBs-Ag-Serum, das rechtzeitig und in genügend hoher Dosierung gegeben wird, scheint einen sehr wirksamen Schutz gegen den Ausbruch einer Hepatitis zu geben. Dies konnte SOULIER in einer ersten Studie mit dem Personal mehrerer Dialysezentren (die ja auch in hohem Maße hepatitisexponiert sind) zeigen. Leider ist derzeit ein Hyperimmunserum noch sehr kostbar, so daß es nicht bei jeder Transfusion eingesetzt werden kann. Deshalb stehen auch noch größere Versuchsreihen, die den Prophylaxewert eindeutig belegen würden, aus (95).

Auch eine aktive Impfung scheint möglich zu werden. Es ist gelungen, Hepatitis-B-Viren anzureichern und anschließend zu inaktivieren. Erste Versuche mit dieser neuen Vakzine

wurden gemacht. Ob diese Impfung überhaupt und gegen alle Formen der posttransfusionellen Hepatitis einen Schutz bietet, bleibt abzuwarten.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe einer Fragebogenaktion wurden 151 Hämophilie-Patienten (einschließlich 23 Hämophilie-Konduktorinnen), die in der Zeit vom 1. I. 1963 bis zum 1. XII. 1972 an der hämostaseologischen Abteilung der I. Med. Klinik München neu diagnostiziert wurden, erfaßt. 21 % dieser 151 Patienten hatten innerhalb der letzten 5 Jahre einen Ikterus durchgemacht.

Weiterhin wurden einige Daten zum Lebensalter, zur Zahl der Lokalisation der Hämarthrosen und zur blutungsbedingten Krankheitsfrequenz innerhalb der letzten zwei Jahre (1970 bis 1972) erhoben, d. h. in der "Hämophilie-Praesozialzeit" und zum Zeitpunkt eben beginnender Kostenübernahme der Substitutionstherapie durch die Sozialversicherung.

Aus der eigenen Arbeit und aus Untersuchungen zahlreicher anderer Autoren wird auf die Zunahme der posttransfusionellen Hepatitis hingewiesen. Als Ursache wird die steigende Verwendung von Gerinnungspräparaten herausgestellt.

Es werden Möglichkeiten der Prophylaxe erörtert, wobei besonders auf die in jüngster Zeit entwickelte passive und aktive Immunisierung mit Anti-HBs-Ag-Serum bzw. inaktivierten Hepatitis-B-Viren kurz eingegangen wird.

V. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ADDIS, T.:
The pathogenesis of hereditary haemophilia.
J. Path. Bact. 15 (1911), 427.
2. BARROW, E. M., GRAHAM, J. B.:
Blood coagulation factor VIII (antihemophilic factor):
Comments on von Willebrand's Disease and Christmas Disease.
Physiolog. Reviews Vol. 54, No. 1 (1974), 23.
3. BERG, P. A.:
Hepatitis-assoziiertes Antigen (HAA):
Klinische und immunologische Bedeutung.
Klin. Wschr. 50 (1972), 125.
4. BEESER, H., EGLI, H.:
Zur Substitutionstherapie der Koagulopathien.
Insultionstherapie 1 (1973/1974), 447.
5. BIGGS, R., DOUGLAS, A.S.:
The thromboplastin generation test.
J. Clin. Pathol. 6 (1953), 23.
6. BLOMBÄCK, B., BLOMBÄCK, M.:
Purification of human and bovine fibrinogen.
Arkiv. kemi. 10 (1956), 415.
7. BLUMBERG, B. S.:
A new antigen in leukemia research.
J. Amer. med. Ass. 191 (1965), 451.
8. BLUMBERG, B. S., SUTNICK, A. J., LONDON, W. T.:
Hepatitis and leukemia: Their relation to australia-antigen.
Bull. N. Y. Acad. Med. 44 (1968), 1566.

9. BRINKHOUS, K. M., GRAHAM, J. B.:
Hemophilia and hemophiloid states.
Blood 9 (1954), 254.
10. BRITTEN, A. F. H.:
Prophylaxis in hemophilia.
Bibl. haemat. 34 (1970), 104.
11. BURRELL, C. J., PARKER, A. C., RAMSAY, D. M., PROUDFOOT, E.:
Antibody to hepatitis B antigen in haemophiliacs and
their household contacts.
J. Clin. Path. 27 (1973), 323.
12. COHN, E. J., STRONG, L. E., HUGHES, W. L. J., MULFORD, D. J.,
ASHWORTH, J. N., MELIN, M., TAYLOR, H. L.:
Preparation and properties of serum and plasma proteins.
IV. A system for the separation into fractions of proteins
and lipoprotein. Components of biological tissues and
fluids.
J. Am. Chem. Soc. 68 (1946), 459.
13. DANE, D. S., CAMERAN, C. H., BRIGGS, M.:
Virus-like particles in serum of patients with australia-
antigen-associated hepatitis.
Lancet 1 (1970), 695.
14. DAVIS, C. E., GRIZZLE, J. E., BRYAN, J. A.:
Estimation of probability of post transfusion
Hepatitis in hemophilia treatment.
Biometrics 386 (1973), 386.
15. DEUTSCH, E.:
Die Hemmkörperhämophilie.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 58 (1952), 550.
16. DEUTSCH, E.:
Langzeitprognose hämorrhagischer Diathesen.
N. Österr. Z. Kindhk. 6 (1961), 23.

17. DUCKERT, F., MÜLLER, G., ESTHER, O. M.:
Die Behandlung der Hämophilie A mit der neuen, anti-
hämophilen Fraktion AHF SRK (Human).
Schweiz. med. Wschr. 101 (1971), 1831.
18. EGDELING, B., SENNEKAMP, J., BRACKMANN, H. H., WERNER, I.:
Hepatitis bei Hämophilie.
Schweiz. med. Wschr. 104 (1974), 1250.
19. EGLI, H., BRACKMANN, H. H.:
Die Heimselbstbehandlung der Hämophilie.
Dtsch. Ärzteblatt 69 (1972), 3143.
20. EISENBURG, J., CHRISTOFORIS, A.:
Untersuchungen zum Krankheitsverlauf der akuten Virus-
hepatitis.
Fortschr. d. Med. 89 (1971), Nr. 8, 317.
21. ESSIEN, E. M., SMITH, J. A., FRANCIS, T. I., GREENWALT,
J. T.:
The prevalence of australia antigen and antibody in
haemophilia.
Acta Haemat. 50 (1973), 293.
22. GRANDIDIEUR, L.:
Die Hämophilie.
O. Wiegand, Leipzig 1877.
23. HARTERT, H.:
Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelasto-
graphie. Physiologische und methodische Grundlagen der
Thrombelastographie.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 199 (1952), 384.
24. HECHT, E.:
Zur Geschichte der Hämophilie.
Med. Welt 40 (1966), 2139.

25. HELLWEGE, H. H.:
Australia-Antigen (Hbs-Ag) und Hepatitis im Kindesalter.
Mschr. Kinderhk. 122 (1974), 893.
26. HIRSCHMANN, R. J., ITSCOITZ, S. E., SCHULMAN, N. R.:
Prophylactic treatment of factor VIII deficiency.
Blood Vol. 35, No. 2 (1970), 189.
27. HOOFNAGLE, J. H., GERETY, R. J., BARKER, L. F.:
Antibody to hepatitis-B-virus.
Lancet (1973), 869.
28. HOOFNAGLE, J. H., ARONSON, D., ROBERTS, H.:
Serologie evidence for hepatitisB-virus infection in
patients with hemophilia B.
Thromb. Diathes. Haemorrh. (Stuttg.) 33 (1975), 606.
29. HOPFF, F.:
Über die Hämophilie oder die erbliche Anlage zu tödlichen
Blutungen.
Inaugural-Abhandlung, Würzburg 1828.
30. HOYER, L. W.:
Immunolog. studies of antihemophilic factor (AHF, factor
VIII). IV. Radioimmunologic of AHF-Antigen.
J. Lab. Clin. Med. 80 (1972), 822.
31. JACOB, G.:
Zur Prognose der Transfusionshepatitis.
Blut XXVI (1973), 1.
32. KABOTH, U., SCHÖBER, A., ARNDT, H. J., VIDO, H. J.,
SELMAIR, H., GALLASCH, E., VERMA, P., THOMSEN, R.,
CREUTZFELDT, W.:
Australia (SH)-Antigen-Befunde bei Leberkranken und
Blutspendern.
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 2157.

33. KRASSNITZKY, O., PESENDORFER, F., WEWALKA, F.:
Australia (SH)-Antigen und Lebererkrankungen.
Klin. Wschr. 95 (1970), 249.
34. KRASSNITZKY, O., PESENDORFER, F., PILGERSTORFER, H. W.:
Au/SH-Antikörper bei Hämophilen.
In: Haemophilie DEUTSCH, E. und PILGERSTORFER, H. W.
(Hrsg.). Schattauer Verlag Stuttgart, New York 1970.
35. KRUGMAN, S.:
Virus-hepatitis. New Light an old disease.
J. Amer. med. Ass. 212 (1970), 1019.
36. KRUGMAN, S.:
Hepatitis B.
Morb. and Mort. 23 (1974), 29.
37. KUNST, V. A. J. M., HAANEN, C., WILLEMS, F. T. C.:
Serum hepatitis in hemophiliacs and australia-SH-antigen
in cryoprecipitata and PPSB.
In: Haemophilia DEUTSCH, E. und PILGERSTORFER, H. W.
(Hrsg.). Schattauer Verlag Stuttgart, New York 1970.
38. LANDBECK, G.:
Häufigkeit und Schweregrade der Hämophilie. Entwicklung
der Blutungssymptomatik.
In: Haemophilia, THIES, H. H. und LANDBECK, G. (Hrsg.).
Schattauer Verlag Stuttgart, New York 1969.
39. LANDBECK, G., KURME, A.:
Aktuelle Probleme der ärztlichen Versorgung Hämophiler.
Fortschr. d. Med. 90 (1972), 525.
40. LANDBECK, G., KURME, A.:
Regeln und Richtlinien zur Therapie der Hämophilie.
Fortschr. d. Med. 90 (1972), 542.

41. LANDER, J. J., ALTER, H. J., PURCELL, R. H.:
Frequency of antibody to hepatitis-associated antigen
as measured by a new radioimmunoassay technique.
J. Immunol. 106 (1971), 1161.
42. LECHNER, K., FISCHER, M., SANTLER, R.:
Erfolgreiche Operation bei einem Patienten mit Hemm-
körperhämophilie.
Wien. klin. Wschr. 81 (1969), 411.
43. LEE, R. H., WHITE, P. D.:
Clinical study of coagulation time of blood.
Am. J. Med. Sc. 145 (1913), 459.
44. LEWIS, J. H.:
Hemophilia, hepatitis and HAA.
In: Haemophilia DEUTSCH, E. und PILGERSTORFER, H. W.
(Hrsg). Schattauer Verlag Stuttgart, New York 1970.
45. LEWIS, J. H., MAXWELL, N. G., BRANDON, J. M.:
Jaudice and hepatitis B antigen antibody in Hemophilia.
46. LINK, G. M., OVERBY, L. R.:
Prevalence of hepatitis B virus antigen revealed by
direct radioimmunoassay with 125 I-antibody.
J. Immunol. 109 (1972), 834.
47. LUDWIG, E. E., LECHNER, K.:
Prophylaktische Behandlung bei schwerer Hämophilie B mit
einem Faktor IX-Konzentrat.
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 1355.
48. LURIE, A., OBERWALDER, B., SHAPIRO, M.:
Haemophilia home infusions with dried fresh plasma.
SA Medical Journal 931 1975.
49. MACFARLANE, R. G.:
The normal haemostatic mechanism and its failure in

haemorrhagic states.

M. D. Thesis, University of London, 1938.

51. MAGNIS, L. O., ESPMARK, A.:

A new antigen complex co-occurring with australia-antigen.

Acta path. microbiol. scand. Section B. 80 (1972), 335.

52. RESSEL, M.:

Beitrag zur Methodik der Blutungszeitbestimmung und
Studien über die Angiopathia diabetika unter besonderer
Berücksichtigung der Blutungszeit.

Diss. München, 1957.

53. MARX, R.:

Über Hämophilien.

Dtsch. med. J. 19 (1968), 489.

54. MARX, R.:

Prognose der Hämophilien und soziale Probleme.

In: Hämophilie THIES, H. A. und LANDBECK, G. (Hrsg.).

F. K. Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 1969.

55. MARX, R.:

Hämophilieprobleme-Betreuung der Hämophilien.

Ärzt. Praxis 16 (1971), 909.

56. MARX, R., LECHNER, K.:

Zur Prognose der Hämophilien.

Lebensversicherungsmedizin 25 (1973), 1.

57. MARX, R.:

Persönl. Mitteilung.

58. MASON, D. Y., INGRAM, G. I. C.:

Management of the hereditary coagulation disorders.

Seminars in Hematology, Vol. 8, No. 2 (1971), 158.

59. MEMPEL, W.:
Hepatitisrisiko nach Bluttransfusion.
Hämophilie-Blätter 1976 (Mitteilungen der Deutschen
Hämophilie-Gesellschaft).
60. MIRICK, G. S., WARD, R., Mc COLLUM, R. W.:
Modifikation of posttransfusion hepatitis by gammaglobulin.
New Engl. J. Med. 273 (1965), 59.
61. MÜLLER, R.:
Natur, Eigenschaften, Vorkommen und Nachweis des Hepatitis-
B-Antigens.
Immunität und Infektion 3 (1975), 149.
62. MÜLLER-BERGHAUS, G.:
Zur Pathophysiologie der Hämophilie A.
Dtsch. med. Wschr. 96 (1971), 1723.
63. OTTO, J. C.:
An account of an haemorrhagic disposition existing in
certain families.
Med. Reposit. 6 (1803), 1.
64. PATEK, A. J., STETSON, R. R.:
Hemophilia I. The abnormal coagulation of the blood and
its relation to the blood platelets.
J. Clin. Invest. 15 (1936), 531.
65. PATEK, A. J., TAYLOR, F. H. L.:
Hemophilia II. Some properties of a substance obtained
from normal human plasma effective in accelerating
the coagulation of hemophilic blood.
J. Clin. Invest. 16 (1937), 113.
66. PETERSON, M. R., BARKER, L. F., SCHADE, D. S.:
Detection of antibody to hepatitis-associated antigen
in hemophilia patients and in voluntary blood donors.
Vox Sang. 24 (1973), 66.

67. PAVLOWSKY, A.:
Contribution to the pathogenesis of hemophilia.
Blood 2 (1947), 185.
68. PESENDORFER, F., KRASSNITZKY, O., WEWALKA, F.:
Immunoelektrophoretischer Nachweis von Hepatitis-
Associated-Antigen (Au/SH-Antigen).
Klin. Wschr. 48 (1970), 58.
69. POOL, J. G., HERSHGOLD, E. J., PAPPENHAGEN, A. R.:
High potency antihemophilic factor concentrate prepared
from cryoglobulin precipitates.
Nature (London) 203 (1964), 312.
70. PRINCE, A. M.:
An antigen detected in the blood during the incubation
period of serum hepatitis.
Proc. nat. Acad. Sc. (Wasch) 60 (1968), 814.
71. PRINCE, A. M.:
Relation of Aus and SH antigen.
Lancet II (1968), 462.
72. PURCELL, R. H., HOLLAND, P. V., WALSH, J. H., WONG, D. C.,
MORROW, A. V., CHANOCK, R. M.:
A complement-fixation test for measuring australia antigen
and antibody.
J. infect. Dis. 120 (1963), 383.
73. RAMSAY, D. M., PARKER, A. C.:
A trial of prophylactic replacement therapy in haemophilia
and Christmas disease.
J. clin. Path. 26 (1973), 243.
74. SCHOBBER, A., THOMSON, R.:
Natur und Nachweis des Hepatitis B-(Australia)-Antigens
und seines Antikörpers.
Internist 14 (1974), 546.

75. SCHWARTZ, B., LANDBECK, G.:
Australia/AS-Antigen und -Antikörper nach Mehrfachtransfusionen bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 2016.
76. SCRIBA, M.:
Australia-Antigen und Virushepatitis.
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 2294.
77. SEELER, R. A., VIDO, I., KABOTH, U., SCHOBER, A.:
Australia/SH-Antigen-Befunde bei floriden und ausgeheilten chronisch-persistierenden Hepatitiden.
Dtsch. med. Wschr. 96 (1971), 1908.
78. SOULIER, J. P., BENAMON, D., GENTIL, C., JOSSO, F.:
Detection of australia-antigen and antibody in haemophiliacs. In: Hemophilia DEUTSCH, E. und PILGERSTORFER, H. W. (Hrsg.).
Schattauer Verlag Stuttgart, New York 1970.
79. SPIELMANN, W., SEIDL, S.:
Zum derzeitigen Stand der HAA-Bestimmung in der Transfusionsmedizin.
Dtsch. med. Wschr. 96 (1971), 1588.
80. STACHER, A.:
Zur Praxis der Bluttransfusion. Therapie der Gegenwart.
1967, 290.
81. THAMER, G., ANTL, E., KOMMERELL, B.:
Australia-Antikörper bei Klinikpersonal.
Inn. Med. 3 (1974), 152.
82. SCHRAMM, W., MARX, R., ACKERMANN, K., KIEFHABER, P.:
Derzeitiger Stand der Lokalblutstillungen mit dem Neodym-Yag-Laser bei blutungsgefährdeten Patienten (bei Gastro-

intestinal-Blutungen und Nachblutungen nach Zahnextraktionen). In: LANDBECK, G. und MARX, R. (Hrsg.). 7. Hämophilie-Symposium in Hamburg, F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart, im Druck (1977).

83. VERGANI, C., MARASINI, B., DE CAROSIS MANNUCCI, P. M.:
Au/SH antigen and Au/SH antibody in hemophiliacs.
In: Haemophilia DEUTSCH, E. und PILGERSTORFER, H. W.
(Hrsg.). Schattauer Verlag Stuttgart, New York 1970.
84. WRIGHT, A. E.:
On the method of determining the condition of blood
coagulability for clinical and experimental purposes,
and on the effect of the administration of calcium salts
in hemophilia and actual or threatened haemorrhage.
Brit. Med. J. 2 (1893), 223.
85. ZIMMERMANN, T. S., RATHNOFF, O. D., POWELL, A. E.:
Immunologic differentiation of classic hemophilia
(factor VIII deficiency) and von Willebrand's disease.
J. Clin. Invest. 50 (1971), 244.
86. HORNBOSTEL, W., KAUFMANN, W., SIEGENTHALER:
Innere Medizin in Praxis und Klinik.
Bd. III, Georg Thieme Verlag - Stuttgart, Neuauflage,
1977.

Herrn Prof. Dr. R. MARX danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und seine ständige Bereitschaft mir mit Rat und Tat bei der Durchführung dieser Arbeit zur Seite zu stehen sowie Frl. Dr. H. MURR, wiss. Ass., für die Unterstützung und Beratung.

Lebenslauf

Ich, Ahmad S. Shahwan, wurde am 15. I. 1946 als Sohn des Beschneiders Said Shahwan und seiner Ehefrau Husnia, geb. Saed, in Dheria / Palästina, geboren.

Von 1952 bis 1958 besuchte ich die Volksschule und von 1958 bis 1961 die Mittelschule in Nilin, danach von 1961 bis 1963 die Oberrealschule in Ramallah, anschließend das Ibrahimia-College in Jerusalem, Abitur 1964.

1965 Einreise in die BRD. Zunächst besuchte ich Deutsch-kurse am Goethe-Institut, danach das Studienkolleg an der Universität München, Abschluß 1967.

1967 begann ich das Medizinstudium an der Universität München. Dort legte ich 1970 das Physikum und im März 1974 das Staatsexamen ab.

Von April 1974 an leistete ich die Medizinalassistentenzeit ab: Klinik u. Poliklinik d. Univ. München - Dermatologie u. Venerologie; Kreiskrankenhaus Mainburg - Chirurgie; Kreiskrankenhaus Roding - Innere Medizin.

Approbation Juli 1975.

Seit Oktober 1975 bin ich zwecks Facharztweiterbildung in der Pädiatrie als Assistenzarzt in der Kinderabteilung des Städtischen Krankenhauses in Weiden / Oberpfalz tätig.

